

Edema pulmonar inducido por las alturas

High altitude pulmonary edema

Andrés Borda⁽¹⁾; Alirio Bastidas⁽²⁾; Frank Pernet⁽²⁾

RESUMEN

El edema pulmonar inducido por las alturas hace parte del grupo de enfermedades inducidas por la altitud. En la actualidad existen numerosas inquietudes en su fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. En el presente artículo se revisa la literatura disponible hasta el momento de esta enfermedad, pretendiendo aclarar estos aspectos. Además, se hace referencia a los resultados de estudios realizados en Colombia, con el fin de orientar un manejo adecuado de estos pacientes en nuestro medio.

Palabras clave: edema pulmonar de las alturas, presión capilar, edema pulmonar.

ABSTRACT

The high altitude pulmonary edema is one of the altitude related sicknesses. There are a great number of unknown issues about its physiopathology, clinical manifestations and treatment. This paper reviews the available literature about this disease to clarify these aspects. Furthermore, it makes reference to the results of studies carried out in Colombia in order to consider an adequate treatment for these patients in our setting.

Key words: high altitude pulmonary edema; Capillary pressure, pulmonary edema.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(1): 21-28.

INTRODUCCIÓN

Cerca de 140 millones de personas en el mundo residen sobre los 2500 msnm (1), en Colombia 75% de la población vive en la región andina, 24 de los 33 departamentos del país tienen o hacen parte de zonas montañosas, 13 ciudades capitales de departamento se encuentran sobre 1500 msnm y un 90% de la actividad agraria se realiza en zonas montañosas (2). Lo anterior ha llevado al desplazamiento de personas, ya sea por turismo, trabajo o condiciones de seguridad, a dichas altitudes, lo que ha hecho más frecuente la presentación de una de las tres enfermedades relacionadas con las alturas, como es el edema pulmonar inducido por las alturas. El conocimiento de la epidemiología, las características fisiopatológicas y la presentación clínica, así como las intervenciones tera-

péuticas y de prevención del edema pulmonar inducido por las alturas se constituye en una necesidad en los servicios de emergencia y cuidado crítico.

Hay tres enfermedades mayores inducidas por las alturas: a) Mal agudo de montaña, b) Edema pulmonar inducido por las alturas y c) Edema cerebral inducido por las alturas (3). La definición del edema pulmonar inducido por las alturas dada por el consenso Lake Louise incluye por lo menos dos síntomas (disnea en reposo, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor torácico o congestión) y por lo menos dos signos (crépitos, estertores, cianosis central, taquipnea o taquicardia) (4). Lo anterior se suma a una relación temporal y espacial con un cambio de altitud, además de la exclusión de otras causas de edema pulmonar de origen infeccioso, cardiogénico, neurogénico o tóxico (5).

(1) Médico Internista, Epidemiólogo, Candidato a Maestría de Farmacología Clínica. Profesor Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

(2) Médico Internista Neumólogo, Hospital Militar Central – Clínica Universitaria Teletón. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés Borda, E-mail: aaborda@hotmail.com

Recibido: Marzo 13 de 2009. Aceptado: abril 14 de 2009.

EPIDEMIOLOGÍA

El edema pulmonar inducido por las alturas (EPIA) fue descrito inicialmente en los Andes, en 1930, por el doctor Alberto Hurtado (6) y publicado en la literatura médica peruana (7). Posteriores contribuciones fueron realizadas en 1960 por Herb Hultgren y Houston (8,9), quienes determinaron la naturaleza no cardiogénica del edema pulmonar inducido por las alturas.

El desarrollo del EPIA depende de la relación impuesta entre tres factores: a) *Comportamiento*: tasa de ascenso, altitud máxima alcanzada, altitud en la que se duerme, la duración en la altitud máxima (10), ejercicio, aclimatización (11) b) *Ambiente*: temperatura, presión barométrica c) *Intrínsecos*: historia previa de edema pulmonar inducido por las alturas, infección del tracto respiratorio superior, personas con anomalías de la circulación cardiopulmonar (12,13) y predisposición genética (14).

La incidencia global del edema pulmonar inducido por las alturas es variable, con reportes que van desde menos de 0,01% hasta 31%, lo cual está en relación con la inconsistencia y limitaciones de los estudios (10).

La incidencia de edema pulmonar inducido por las alturas aumenta con incrementos en la altitud y la velocidad de ascenso. La aparición de edema pulmonar a moderada altitud <2500 msnm es poco común, si bien probablemente es subestimada, ya que muchos casos no consultan ni se reportan por presentar un cuadro leve (15). Sin embargo, la incidencia aumenta de 0,01% y 0,1% en turistas generales a una altura de 2500 msnm hasta 2% y 6% en montañistas a los 4000 msnm (16,17); en población no seleccionada de la India (soldados y pilotos), que lograba altitudes de hasta 5500 msnm, la incidencia asociada de edema pulmonar de las alturas fue de 15% (18).

En cuanto a la tasa de ascenso, la incidencia de edema pulmonar inducido por las alturas entre nativos del Himalaya y alpinistas en los Alpes que ascienden más de 600 msnm/día se incrementa alrededor de 4% (15,19). En Estados Unidos y Europa, la incidencia de EPIA es más frecuente, situación atribuida a que los sitios para esquiar y practicar montañismo se encuentran alrededor de 2400 a 3000 msnm y son alcanzados con ascensos rápidos, que no permiten la aclimatización. En los Andes y el Himalaya los ascensos son más prolongados, lográndose la aclimatización y disminuyendo la incidencia a esta altitud. Sin embargo, si bien la aclimatización ofrece alguna protección, no es absoluta, ya que se reportan casos de edema pulmonar inducido por las alturas en personas aclimatizadas, con tasas de ascenso rápido y altitud extrema (20).

En los Alpes, cuando una altitud de 4559 msnm era alcanzada dentro de 22 horas, la incidencia se incrementaba de 7% en montañistas sin historia de EPIA, a 62% en montañistas con historia de edema pulmonar. Lo anterior implica que una historia previa de edema pulmonar aumenta el riesgo de nuevos episodios (9).

El ejercicio físico no protege contra las enfermedades relacionadas con las alturas, no mejora la habilidad para aclimatizarse y, por el contrario, el ejercicio extremo promueve el desarrollo del edema pulmonar inducido por las alturas (21). Por razones poco claras, la obesidad es un factor de riesgo independiente para enfermedades relacionadas a la altura (22).

En Colombia, en 1978, se publicó una serie de casos de edema pulmonar por cambio de presión en Bogotá a 2640 msnm (23) y otra serie en 2008 realizada en el Hospital Militar Central, en la cual se describen 38 pacientes: 32 hombres y 6 mujeres, con un rango de edad de 18 a 44 años, de los cuales 57,9% tenían historia de actividad física previa, 5,3% tenían historia previa de edema pulmonar inducido por las alturas, 15,8% tenían historia previa de mal agudo de montaña y 44,7% tenían historia previa de ascensos (24).

FISIOPATOLOGÍA

La hipoxia que se genera a nivel del tejido pulmonar, producida por la disminución de la presión parcial de oxígeno a medida que se asciende, es la causa básica de este trastorno (3,25). La disminución del oxígeno ambiental desencadena dos tipos de respuestas a nivel orgánico: una rápida, en la que existe un aumento en la frecuencia respiratoria, disminución del volumen corriente y de la ventilación alveolar, generando hipoxemia, hipocapnia, alcalosis respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno y aumento de su consumo por activación del sistema simpático (26-28) y otra respuesta lenta, mediada genéticamente, con producción de sustancias vasoactivas, que en personas susceptibles pueden llevar a edema pulmonar (14,29,30).

Susceptibilidad individual

Es conocido que el desarrollo de este tipo de edema es diferente entre los individuos, si bien se reconoce que existe una susceptibilidad en pacientes con alteraciones anatómicas cardiovasculares (31,32), entre las personas sanas hay diferencias en la sintomatología clínica y pruebas funcionales pulmonares y ecocardiográficas a diferentes altitudes (33-35). Se cree que esta respuesta variable es debida, en gran parte, a la carga genética individual (14,36). La existencia de

genes que se activan con los cambios ambientales y la síntesis de enzimas, proteínas de transporte y factores de crecimiento son la base que regula la respuesta pulmonar a la hipoxia hipobárica (14).

Vasoconstricción pulmonar hipóxica

A altitudes bajas la normoxemia cumple un papel fundamental en la homeostasis pulmonar, estabilizando el potencial de membrana en la pared vascular a través de varios sistemas implicados con reacciones de óxido-reducción (37). Ante la hipoxia se genera rápidamente una dilatación de los vasos sanguíneos a nivel de la circulación sistémica, lo cual permite un aumento del flujo sanguíneo tisular, respuesta regulada por el óxido nítrico, el GMP cíclico y la proteincinasa G. No obstante, en el alveolo cuando la PO_2 se encuentra entre 20-60 mm de Hg (hipoxia fisiológica moderada) se presenta una constricción de los vasos pulmonares; este fenómeno, conocido como vasoconstricción pulmonar hipóxica (38), es responsable de mantener la relación ventilación-perfusión en condiciones desfavorables y obedece a un aumento de la concentración intracelular de calcio en las células musculares lisas de los vasos pulmonares (39).

Respuesta genética

Las respuestas de aclimatización mediadas por mecanismos de transcripción genética, se basan en el reconocimiento de una secuencia 3' transcripcional, llamada elemento de respuesta a la hipoxia (ERH). Los ERH se han encontrado en un gran espectro de genes; el primero en reconocerse fue el de la eritropoyetina pero, además, se encuentran en genes que codifican enzimas glucolíticas y transportadores de glucosa, promotores de angiogénesis y proliferación celular (factor de crecimiento endotelial vascular), mediadores vasoactivos y neurotransmisores involucrados en la función de la óxido nítrico sintetasa y el endotelio. El gen de la tiroxina hidroxilasa posee una secuencia ERH que puede ser influenciada por la hipoxia; esta enzima es importante para limitar la síntesis de transmisores catecolinérgicos, como la dopamina y la 5-hidroxitriptamina, importantes en el control ventilatorio (39-41).

RELACIÓN ENTRE LA HIPOXIA Y LA RESPUESTA GENÉTICA

La activación de la transcripción genética está a cargo de la unión de la secuencia ERH con una proteína denominada factor inducible por hipoxia 1 (FIH-1), dicha proteína se compone de dos unidades: FIH-1alfa y FIH-1beta; la subunidad beta se expresa de manera

constitutiva en la normoxemia, mientras que la subunidad alfa tiene una vida media muy corta, ya que es señalada por una enzima de la cadena respiratoria denominada ubiquitina (ubiquitinización) y degradada rápidamente en los proteosomas en condiciones de normoxemia. La ubiquitinización es estimulada por la proteína de von Hippel-Lindau (pVHL), que se fija a un «dominio de degradación» conservado del FIH-1alfa. A su vez, la fijación de pVHL es facilitada por la hidroxilación de una prolina en el sitio de fijación a la pVHL en la FIH-1alfa. La prolilhidroxilasa que cataliza esta reacción requiere hierro y alcanza su actividad máxima con niveles elevados de oxígeno, lo que conduce a la degradación de la subunidad alfa y a la falta de activación transcripcional por FIH-1. Con niveles bajos de oxígeno, cuando no se produce la hidroxilación, se forma FIH-1 dimérico activo que se transloca al núcleo y comienza la producción de factores de crecimiento, enzimas y canales de membrana, que finalmente llevarán a un aumento en la presión vascular pulmonar. El FIH-1 también es activado, en menor grado, por factores de crecimiento mediados por tirosina cinasa G y peróxido de hidrógeno (40,42).

Canales de voltaje

La disrupción de la función enzimática provee una base genética posible en la susceptibilidad de algunos individuos; sin embargo, hasta el momento no se ha encontrado de manera categórica un polimorfismo particular (43,44,45), que muestre diferencias entre las personas susceptibles a desarrollar edema pulmonar de las que no los son, lo que hace pensar que la hipoxia desencadena otras vías relacionadas con la función de la tensión de oxígeno (14,46). Entre estas vías, la disminución de oxígeno que se hace evidente en la organela mitocondrial, lleva a un aumento en los radicales libres de oxígeno que actúan en el citoplasma a diferentes niveles. El principal parece relacionarse con la inhibición de los canales dependientes de voltaje para el potasio (47); cuando estos se bloquean ocurre una despolarización celular y, en consecuencia, la activación de los canales dependientes de voltaje de calcio, de modo que cuando estos se abren hay un influjo de dicho ión, por difusión facilitada, hacia el interior de la célula muscular endotelial (48). El aumento en la concentración de calcio intracelular activa células quimiorreceptoras y fibras nerviosas aferentes que a través de la modulación nerviosa, inducen la liberación de sustancias vasoactivas y la inflamación.

SISTEMA ENDOTELIAL

La hipoxia deteriora la función del sistema endotelial y aumenta la expresión de moléculas de adhesión para células inflamatorias (49,50); sin embargo, no existe

una activación del sistema de la coagulación en el edema pulmonar por cambio de presión temprano (51), como se creía anteriormente. El aumento de los radicales libres de oxígeno tiene una relación inversa con la actividad de la óxido nítrico sintetasa y con la cantidad de óxido nítrico liberado a nivel de la célula endotelial (52), de tal manera que la disminución en la concentración de óxido nítrico disminuye la relajación de las fibras musculares, favoreciendo la constricción vascular (53).

La hipoxia también es un activador de la enzima convertidora de angiotensina 1, la cual hace parte del sistema renina-angiotensina y ejerce su efecto en la generación de angiotensina 2 (AT2), un potente vasoconstrictor, y en la degradación de bradicininas vasodilatadoras. Además, la AT2 estimula la producción de aldosterona e incrementa la reabsorción de sodio, con retención secundaria de líquidos (38).

CONSECUENCIA FISIOPATOLÓGICA: DE EDEMA PULMONAR HIDROSTÁTICO A EDEMA PULMONAR DE PERMEABILIDAD

El efecto final de estas respuestas se relaciona directamente con la presión vascular pulmonar (49, 54, 55); al ascender en la montaña se genera un aumento de la presión vascular pulmonar, debido a una vasoconstricción hipóxica cada vez mayor. Si se continúa el ascenso, la hipoxia persistente y la hipertensión pulmonar llevarán a un aumento de la presión hidrostática capilar, produciéndose, inicialmente, un edema pulmonar de tipo hidrostático (56,57); cuando se sobrepasa la capacidad de reabsorción linfática y se liberan sustancias vasoactivas e inflamatorias, se genera una disrupción de la pared capilar (falla de estrés), con distensión de los poros, pérdida de proteínas y salida de líquido al espacio alveolar, dando como resultado un edema pulmonar de permeabilidad en las etapas finales (59). En este edema existe una disminución del volumen vascular y su presentación muestra una distribución irregular, por la heterogeneidad de la vasoconstricción pulmonar hipóxica dentro del tejido (60-64).

Por otra parte, hay un deterioro de los mecanismos implicados en el transporte de fluidos a nivel de la membrana alveolo-capilar, que disminuye el aclaramiento del fluido de la luz alveolar (65). Los transportadores de membrana, entre los que se encuentran los canales sensibles a amilorida y la bomba Na-K-ATPasa, presentan una disminución en su actividad y una regulación a la baja en número, por mecanismos tanto directos como indirectos ante la hipoxia (65-67). Las especies reactivas de oxígeno y la creatina cinasa regulan a la baja el transporte de sodio (68) y el aumento

de la producción de péptido natriurético atrial, lo que tiene un efecto deletéreo en el transporte de fluidos (68,69).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de la altitud son secundarias a la extravasación de fluido del espacio intravascular al extravascular (70). El edema pulmonar inducido por las alturas es potencialmente fatal, ocurre dos a cuatro días después del ascenso a altitudes mayores de 3000 msnm (71), aunque se ha reportado a menores altitudes (72). Comienza comúnmente en la noche y si no se desarrolla entre el cuarto al quinto día, ya no ocurrirá a menos que haya un nuevo desplazamiento a mayor altitud (3); afecta de preferencia a individuos entre la tercera y cuarta décadas de la vida y existe una mayor frecuencia en hombres que en mujeres (73).

El edema pulmonar inducido por las alturas se observa también en residentes a grandes alturas que viajan a menor altitud y retornan, y se conoce como edema pulmonar de las alturas por reascenso (74).

Los síntomas y signos son disnea (96%), disminución de la tolerancia al ejercicio (86%), tos (63%) estertores (77%), cianosis (59%), taquipnea, taquicardia, temperatura de 38°C (44%), alteración del sueño (62%), cefalea (53%) y alteraciones digestivas (28%) (24,72,74,75).

El edema pulmonar inducido por las alturas puede presentarse hasta en un 50% de las veces sin síntomas de mal agudo de montaña (76) y alrededor de 14% de los pacientes tienen edema cerebral asociado a las alturas (77). Teniendo en cuenta los síntomas, signos y hallazgos radiológicos, el edema pulmonar inducido por las alturas se puede clasificar de acuerdo a su severidad (Tabla 1).

RADIOGRAFÍA Y GASES ARTERIALES

La radiografía de tórax muestra infiltrados de compromiso alveolar en parches, con un pedículo vascular normal, sin cardiomegalia o líneas B de Kerley; la distribución de los infiltrados pulmonares es variable, dependiendo de la severidad, como describen los estadios radiológicos de Hultgren (72) (Tabla 1). Frecuentemente hay disociación entre los pocos hallazgos encontrados en la auscultación pulmonar, cuando se compara con el compromiso radiológico (78). Los infiltrados pulmonares pueden presentarse de manera unilateral, pero cuando ello ocurre debe sospecharse la presencia de alteraciones valvulares cardíacas o ausencia de arteria pulmonar (78).

Tabla 1. Clasificación de severidad del edema pulmonar inducido por las alturas (77).

Grado	Síntomas	Signos	RX de tórax
1. Leve	Disnea con el ejercicio, tos seca, fatiga.	FC (reposo) < 90 -100 FR (reposo) < 20, desaturación con el ejercicio, estertores localizados.	Infiltrados alveolares ocupan menos de 25% de un campo pulmonar. (Hultgren I)
2. Moderado	Disnea en reposo, fatiga al caminar, tos húmeda.	FC 90-110, FR 16-30, lecho ungüeal cianótico, estertores presentes.	Algunos infiltrados comprometen 50% de un campo pulmonar o áreas pequeñas de ambos campos pulmonares. (Hultgren II)
3. Severo	Disnea en reposo, extrema debilidad, ortopnea y tos productiva.	FC > 110, FR >30, cianosis central, estertores bilaterales, esputo hemoptico, estupor o coma.	Infiltrados bilaterales > 50% en cada campo pulmonar. (Hultgren III - IV)

La principal alteración en los gases arteriales encontrada en estos pacientes es la presencia de alcalosis respiratoria con hipoxemia (24).

No hay características comunes en el examen de laboratorio. Se encuentra leucocitosis en un 30% de los pacientes y la proteína C reactiva (PCR) suele ser menor de 100 mg/L, por lo cual el diagnóstico diferencial de neumonía o infección bacteriana siempre debe tenerse presente (74).

ESTUDIOS DE CATETERISMO, ECOCARDIOGRAMA Y LAVADO BRONCO ALVEOLAR

Los estudios de cateterismo derecho y ecocardiografía muestran una presión en la arteria pulmonar elevada y una presión en cuña pulmonar, presión en aurícula derecha, presión de llenado ventricular izquierdo y un gasto cardiaco normales. Lo anterior demuestra que la hipertensión pulmonar es el evento hemodinámico temprano en el desarrollo de edema pulmonar cuando el cuerpo humano es sometido a las alturas (55).

El lavado broncoalveolar (BAL, por sus siglas en inglés) en estadios tempranos muestra un líquido con contenido rico en proteínas y eritrocitos, sin células inflamatorias; en estadios avanzados se observa un aumento de las células inflamatorias y los mediadores proinflamatorios (80). Estos estudios no se practican de rutina en el paciente hospitalizado y se han realizado dentro de protocolos de investigación fisiopatológica del edema pulmonar inducido por las alturas.

TRATAMIENTO

Los principios básicos de manejo del edema pulmonar inducido por las alturas son el descenso rápido a una altitud menor, oxígeno suplementario y tratamiento hiperbárico (81,82,83). En nuestra experiencia, más de 95% de los pacientes mejoran clínica y paraclínicamente en 24 a 72 horas con estas medidas (24,77). En pacientes con edema pulmonar severo inducido por las alturas se puede considerar la utilización de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), siempre que no se encuentre edema cerebral asociado a las alturas u otra condición que la contraindique. En la serie de pacientes del Hospital Militar Central la respuesta a la VMNI fue adecuada en todos los casos (24,84).

En áreas remotas, el tratamiento recomendado es nifedipino (10 mg sublingual, 2 dosis) según tensión arterial, presentando alivio de los síntomas, mejoría gasimétrica y radiológica en un periodo de observación de 34 horas (85); se puede adicionar dexametasona cuando se asocia a edema cerebral inducido por las alturas.

Tanto el tadalafil como la dexametasona disminuyen la presión de la arteria pulmonar y pueden reducir la incidencia de EPIA, en adultos con historia previa (86).

La administración de oxígeno reduce la presión de la arteria pulmonar en un 30% a 50% (87). Hasta el momento no hay evidencia que soporte el tratamiento con otros vasodilatadores como el sildenafil, pero este fármaco puede ser de utilidad en un futuro (88).

El uso de la bolsa hiperbárica (Certec® Bag, Gamow® Bag) puede producir mejoría dramática, por periodos de una hora, revalorando la respuesta. Diversos estudios han mostrado que dos a cuatro horas es el tratamiento óptimo para el edema pulmonar inducido por las alturas.

Los casos reportados de muerte por edema pulmonar inducido por las alturas, se han relacionado a la continuación de actividad física y a no descender.

PREVENCIÓN

Para la prevención del edema pulmonar de las alturas en montañistas deben tenerse en cuenta cuatro reglas importantes: 1. Si se está en la montaña, y está enfermo, los síntomas son causados e inducidos por la altura hasta que se demuestre lo contrario. 2. Si se tienen síntomas en la altitud, no se debe continuar el ascenso. 3. Si se presentan síntomas asociados a la altura o no puede mantener el paso de sus compañeros, descienda de inmediato. 4) Una persona enferma en la montaña siempre debe tener un compañero responsable (89).

Para el equipo médico es importante saber que el ascenso lento es la principal medida de prevención, efectiva incluso en pacientes susceptibles; aunque no hay estudios prospectivos que investiguen la incidencia de edema pulmonar inducido por las alturas de acuerdo a la tasa de ascenso, se ha visto que individuos susceptibles pueden ascender hasta 7000 msnm sin desarrollar EPIA, si la velocidad de ascenso es de 300 a 350 metros/día (16). Se debe evitar la realización de ejercicio vigoroso en los primeros días de ascenso, ya que esto aumenta la presión en la arteria pulmonar (90).

Puede administrarse un vasodilatador pulmonar, ya sea nifedipino o algún inhibidor de fosfodiesterasa, para la prevención del edema pulmonar inducido por las alturas, comenzado con el ascenso y hasta la aclimatización (91,92).

Otras medicaciones que han sido utilizadas para la prevención son: la acetazolamida, la cual inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica (93); los B2 agonistas, como salmeterol (vasodilatador pulmonar), y la dexametasona, la cual estimula la producción de GMPc ante la hipoxia (28,94), incrementa la actividad de la óxido nítrico sintetasa (95), ejerce una favorable modulación del incremento de la actividad simpática, con mejoramiento del transporte de agua y sodio transepitelial (96) e inhibe la inflamación inducida por la hipoxia (97), sirviendo para la profilaxis del mal agudo de montaña en adultos (86).

Finalmente, los pacientes con episodios recurrentes de edema pulmonar inducido por las alturas o episodios a alturas menores de 2500 msnm requieren una evaluación adicional para excluir cortocircuitos (shunt) intracardiacos o intrapulmonares, hipertensión pulmonar preexistente, estenosis de la válvula mitral, agenesia de la arteria pulmonar y otras condiciones que incrementen la resistencia vascular pulmonar.

REFERENCIAS

1. Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; Suppl 27: 25-64.
2. http://www.opepa.org/campanas/montanas/mont_de_colombia.htm
3. West JB, The Physiologic Basis Of High-Altitude Diseases. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 789-800.
4. The Lake Louise Consensus on the Definition and Quantification of Altitude Illness. In: Sutton JR, Coates G, Houston C, editors. *Hypoxia and mountain medicine*. Burlington (VT): Queen City Press; 1992.
5. Bärtsch P, Vock P, Maggiorini M, Francioli M, et al. Respiratory symptoms, radiographic and physiologic correlations at high altitude. In: Sutton JR, Coates G, Remmers JE, eds. *Hypoxia: the adaptations*. Toronto: BC Decker; 1990: 241-5.
6. Hurtado A. Aspectos Fisiológicos de la vida en la Altura. Lima: Empresa Edit. Rimac S.A.; 1937. (Resumen).
7. Hultgren H, Spickard W. Medical experiences in Peru. *Stanford Med Bull* 1960; 18: 76-95.
8. Houston C. Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med* 1960; 263: 478-80.
9. Hultgren H, Lopez CE, Lundberg E, Miller H. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation* 1964; 29: 393-408.
10. Montgomery AB, Millis J, Luce JM. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitude. *JAMA* 1989; 261: 732-4.
11. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345:107-14.
12. Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bartsch P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1886-91.
13. Hackett PH, Creagh CE, Grover RF, Honigman B, et al. High-altitude pulmonary edema in persons without the right pulmonary artery. *N Engl J Med* 1980; 302: 1070-3.
14. Mortimer H, Patel S, Peacock SJ. The genetic basis of high-altitude pulmonary oedema. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 183-92.
15. Sophocles AM. High-altitude pulmonary edema in Vail, Colorado, 1975–1982. *West J Med* 1986; 144: 569-73.
16. Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 1990; 301:853-5.
17. Bartsch P. High altitude pulmonary edema. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (Suppl 1): S23-7.
18. Singh I, Roy SB. High altitude pulmonary edema: clinical, hemodynamic, and pathologic studies. In: Command UARaD, editor. *Biomedicine of high terrestrial elevation problems*; 1969. p. 108–20. Washington D.C.

19. Hackett PH, Rennie D. Rales, peripheral edema, retinal hemorrhage and acute mountain sickness. *Am J Med* 1979; 67: 214-8.
20. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118: 587-92.
21. Roach RC, Maes D, Sandoval D, et al. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated high altitude. *J Appl Physiol* 2000; 88: 581-5.
22. Hirata K, Masuyama S, Saito A. Obesity as risk factor for acute mountain sickness. *Lancet* 1989; 2 (8670): 1040-1.
23. Maldonado D. High altitude pulmonary edema. *Radiol Clin N Am* 1978; 16: 537-49.
24. Borda A, Bastidas A, Pernet F. Caracterización de pacientes con edema pulmonar inducido por las alturas en el Hospital Militar Central 1999-2006. *Acta Medica de Cuidado Critico* 2008.
25. Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MK. High-altitude-related disorders—Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and treatment. *Heart Lung* 2003; 32: 253-9.
26. Purkayastha S, Ray B, Arora P, Chhabra P, et al. Acclimatization at high altitude in gradual and acute induction. *J Appl Physiol* 1995; 79: 487-92.
27. Savourey G, Launay J, Besnard Yves, Guinet A, Travers S. Normo and hipobaric hypoxia: are there any physiological difference? *Eur J Appl Physiol* 2003; 89: 122-6.
28. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, et al. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
29. Tom D, Hilde S, Rudy S, Caceres E, et al. Effect of developmental and ancestral high-altitude exposure on VO₂ peak of Andean and European/North American Natives. *Am J Physical Anthropol* 1999; 110: 435-55.
30. Hanaoka M, Kubo K, Yamazaki Y, Miyahara T, et al. Association of high-altitude pulmonary edema with the mayor histocompatibility complex. *Circulation* 1998; 97: 1124-8.
31. Robert N, Daniel B, Vachiéry J, Vuyst P. High-altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 286-9.
32. Durmowicz A. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 2001; 108: 443-7.
33. Ge R, Matsuzawa Y, Takeoka M, Kubo K, et al. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. *Chest*, 111: 58-64, 1997.
34. Weiskope R, Severinghaus J. Diffusing capacity of the lung for CO in man during acute acclimation to 14246 ft. *J Appl Physiol* 1972; 32: 285-9.
35. Grüning E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson E. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 980-7.
36. Peacock A. High altitude pulmonary oedema: who gets it and why? *Eur Respir J* 1995; 8: 1819-21.
37. Kenneth E, Lopez J, Buckler K, Archer S. Acute Oxygen-Sensing Mechanisms. *N Engl J Med* 2005; 353: 2042-55.
38. Aaronson PI, Roberson TP, Knock GA, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies. *J Physiol* 2006; 570: 53-8.
39. Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2361-7.
40. Zhu H, Jackson T, Bunn F. Detecting and responding to hypoxia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): 3-7.
41. Boussat S, Eddahibi S, Coste A, Fataccioli V, et al. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in human pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L371-8.
42. Kourembanas S, Morita T, Christou H, Liu Y, et al. Hypoxic responses of vascular cells. *Chest* 1998; 114: 25-8.
43. Hotta J, Hanaoka M, Droma Y, Katsuyama Y, et al. Polymorphisms of Renin-Angiotensin system genes with high-altitude pulmonary edema in japanese subjects. *Chest* 2004; 126: 825-30.
44. Hanaoka M, Droma Y, Hotta J, Matsuzawa Y, Kobayashi T, Kubo K, et al. Polymorphisms of the Tyrosine Hydroxylase Gene in Subjects Susceptible to Higt-Altitude Pulmonary Edema. *Chest* 2004; 126: 825-830.
45. Saxena S, Kumar R, Madan T, Gupta V, et al. Association of polymorphisms in pulmonary surfactant protein A1 and A2 genes with high-altitude pulmonary edema. *Chest* 2005; 128: 1611-9.
46. Richalet J. High altitude pulmonary oedema: Still a place for controversy? *Thorax* 1995; 50: 923-9.
47. Hong Z, Weir EK, Nelson DP, Olsehewski A. Subacute hypoxia decreases voltage-activated potassium channel expression and function in pulmonary artery myocytes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 337-43.
48. Murray F, Insel PA, Yuan JX. Role of O₂-sensitive K⁺ and Ca²⁺ channels in the regulation of the pulmonary circulation: potential role of caveolae and implications for high altitude pulmonary edema. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 192-208.
49. Berger MM, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, et al. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 763-7.
50. Grisson C, Zimmerman G, Whatley R, et al. Endothelial selectins in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. *Chest* 1997; 112: 1572-8.
51. Bärtsch P, Lämmle B, Huber I, Haerberli A, et al. Contact phase of blood coagulation is not activated in edema of high altitude. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1336-40.
52. Stuehr D, Santolini J, Quing Z. Update on mechanism and catalytic regulation in the no synthases. *J Biol Chem* 2004; 279: 36137-70.
53. Stuehr D, Pou S, Rosen GM. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *J Biol Chem* 2001; 276: 14533-6.
54. Mason N. The pathology of high altitude: an introduction to the disease states of high altitude. *Curr Anaesth Crit Care* 2000; 11: 104-12.
55. Hankim TS, Michel RP, Minami H, Chang HK. Site of pulmonary hypoxic vasoconstriction studied with arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1298-302.
56. Maggiorini M, Mélot C, Pierre S, Pferiffer F. High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure. *Circulation* 2001; 103: 2078-83.
57. Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, Brunetto A, Brustsaert T. Pulmonary extrvascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 303-9.
58. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1731-42.

59. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs J. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema, inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002; 287: 2228-35.
60. Clough AV, Haworth ST, Ma W, Dawson CA. Effects of hypoxia on pulmonary microvascular volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1274-82.
61. Wagner WW, Latham LP, Capen RL. Capillary recruitment during airway hypoxia: role of pulmonary artery pressure. *J Appl Physiol* 1979; 47: 383-7.
62. Hopkins SR, Garg J, Bolar DS, Balousch J, Levin DL. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 83-7.
63. Hopkins SR, Levin DL. Heterogeneous pulmonary blood flow in response to hypoxia: a risk factor for high altitude pulmonary edema? *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 217-28.
64. Lamm WJ, Starr IR, Neradilek B, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is heterogeneously distributed in the prone dog. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 144: 281-94.
65. Matthay M, Folkesson H, Clerici C, Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82: 569-600.
66. Oliver R, Scherrer U, Horisberger J, Rossier B, Hummler E. Lung edema clearance: 20 years of progress, selected contribution: limiting Na⁺ transport rate in airway epithelia from alpha-ENaC transgenic mice: a model for pulmonary edema, *J Appl Physiol* 2002; 93: 1881-7.
67. Mairbäurl H. Role of alveolar epithelial sodium transport in high altitude pulmonary edema. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 151: 178-91.
68. Dada L, Chandel N, Ridge K, Pedemonte C, Berorello A, Sznajder J. Hypoxia-induced endocytosis of Na, K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC-zeta. *J Clin Invest* 2003; 111: 1057-64.
69. Bärtsch P, Shaw S, Franciolli M, Gnädinger MP, Widemann P. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1929-37.
70. Schoene RB. Illnesses at high altitude, *Chest* 2008; 134: 402-16.
71. Schoene RB. Unraveling the mechanism of high altitude pulmonary edema. *High Alt Med Biol.* 2004; 5: 125-35.
72. Gabry AL, Ledoux S, Mozziconacci M, Martin C. High-altitude pulmonary edema at moderate altitude (< 2400 m; 7,890 feet) a series of 52 patients. *Chest* 2003; 123: 49-53.
73. Norboo T, Saiyed HN, Angchuk PT, Tsering P, et al. Mini review of high altitude health problems in Ladakh. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 220-5.
74. Kobayashi T, Koyama S, Kubo KMF, Kusama S. Clinical features of patients with high altitude pulmonary edema in Japan. *Chest* 1987; 92: 814-21.
75. Maggiorini M, Bärtsch P, Oelz O. Association between raised body temperature and acute mountain sickness: a cross sectional study. *BMJ* 1997; 315: 403-4.
76. Hultgren HN. High altitude pulmonary edema: current concepts. *Ann Rev Med* 1996; 47: 267-84.
77. Hultgren HN, Honigman B, Theis K, Nicholas D. High-altitude pulmonary edema at a ski resort. *West J Med* 1996; 164: 222-7.
78. Vock P, Fretz C, Franciolli M, Bärtsch P. High altitude pulmonary edema: findings at high altitude chest radiography and physical examination. *Radiology* 1989; 170: 661-6.
79. Hackett PH, Roach RC: High-Altitude Medicine. In: Auerbach PS (ed): *Wilderness Medicine*, 3rd edition; Mosby, St. Louis, MO 1995; 1-37.
80. Swenson S, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs S, Greve I, Maierbaur H, et al. High altitude pulmonary edema is a non-inflammatory high permeability leak of the alveolar-capillary barrier. *JAMA* 2002; 287: 2226-35.
81. King JS, Greenlee RR. Successful use of the Gamow hyperbaric bag in the treatment of altitude illness at Mount Everest. *J Wilderness Med* 1990; 1:193-202.
82. Taber RL. Protocols for the use of portable hyperbaric chamber for the treatment of high altitude disorders. *J Wilderness Med* 1990;1: 181-92.
83. Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 41-50.
84. Larson EB. Positive airway pressure for high-altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1985; 1: 371-3.
85. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, Waber U, Jenni R, Vock P, et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1989; 2: 1241-4.
86. Maggiorini M, Brunner HP, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema. *Ann Intern Med* 2006; 145: 497-506.
87. Hackett PH, Roach RC, Hartig GS, Greene ER, Levine BD. The effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema: a comparison. *Int J Sports Med* 1992; 13 (Suppl 1): S68-S71.
88. Zhao L, Mason N, Morrel N, Kojomazarov B, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-8.
89. <http://www.high-altitude-medicine.com/>
90. Eldridge MW, Braun RK, Yoneda KY, Walby WF. Effects of altitude and exercise on pulmonary capillary integrity: evidence for subclinical high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 2006; 100: 972-80.
91. Maggiorini M, Brunner-La Rocca H-P, Bärtsch P, et al. Dexamethasone and tadalafil prophylaxis prevents both excessive pulmonary constriction and high altitude pulmonary edema in susceptible subjects. *Eur Respir J* 2004; 24 (Suppl 28) :S110.
92. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1284-9.
93. Hohne C, Krebs MO, Seiferheld M, Boemke W, et al. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs. *J Appl Physiol* 2004; 97: 515-21.
94. Murata T, Hori M, Sakamoto K, Karaki H, Ozaki H. Dexamethasone blocks hypoxia-induced endothelial dysfunction in organ-cultured pulmonary arteries. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 647-55.
95. Asoh K, Kumai T, Murano K, Kobayashi S, Koitabashi Y. Effect of antenatal dexamethasone treatment on Ca²⁺-dependent nitric oxide synthase activity in rat lung. *Pediatr Res* 2000; 48: 91-5.
96. Stelzner TJ, O'Brien RF, Sato K, Weil JV. Hypoxia-induced increases in pulmonary transvascular protein escape in rats. Modulation by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1988; 82: 1840-7.
97. Stenmark KR, Davie NJ, Reeves JT, Frid MG. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 2005; 98: 715-21.